



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 295/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/17176</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06857</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1999 (16.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 43 489.8 22. September 1998 (22.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(71) Anmelder (nur für US): ROOS, Winnifried, Charlotte, Friederike (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Elsheimer Str. 36, D-55270 Schwabenheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder: ROOS, Otto (verstorben).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BLECH, Stefan-Matthias [DE/DE]; Müllerweg 9, D-88447 Warthausen (DE). BÜRGER, Erich [DE/DE]; Leipzigstrasse 7a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). EICKMEIER, Christian [DE/DE]; Fuchsstrasse 12, D-65187 Wiesbaden (DE).</p>		<p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: BENZOYLGUANIDINE DERIVATIVES WITH ADVANTAGEOUS PROPERTIES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR USE IN THE PRODUCTION OF MEDICAMENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE BENZOYLGUANIDIN-ABKÖMMLINGE MIT VORTEILHAFTEN EIGENSCHAFTEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG BEI DER HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-left: 400px;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to novel benzoylguanidine derivatives of general formula (I), to a method for producing them and to their use in the production of medicaments.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzoylguanidin-Abkömmlinge der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.</p>		

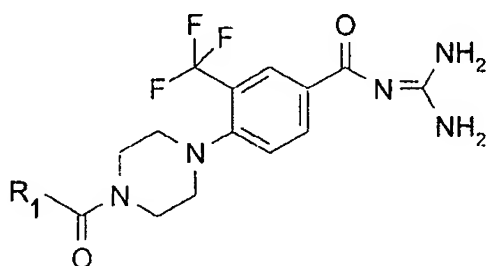
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue Benzoylguanidin-Abkömmlinge mit vorteilhaften Eigenschaften, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzoylguanidin-Abkömmlinge der allgemeinen Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln



(I)

in der

R₁ C₁-C₈-Alkyl,

Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe, einer Cycloalkylgruppe, einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppe, einer NH₂-Gruppe oder einer primären oder sekundären Aminogruppe, einer Trifluormethylgruppe einer Cyano- oder Nitrogruppe oder Halogen,

Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe, einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppe, einer NH₂-Gruppe oder einer primären oder sekundären Aminogruppe einer Trifluormethylgruppe einer Hydroxy-, Cyano- oder Nitrogruppe oder Halogen oder mit einem 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest, der ein, zwei, drei, vier oder fünf Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel – untereinander gleich oder verschieden – enthalten kann,

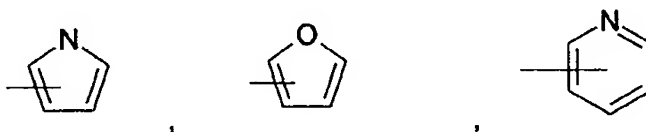
Alkylaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert in der Aryl- und/oder Alkyl-Partialstruktur mit einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe, einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppe, einer

NH₂-Gruppe oder einer primären oder sekundären Aminogruppe einer Trifluormethylgruppe einer Cyano- oder Nitrogruppe oder Halogen,

bedeuten kann, gegebenenfalls in Form der einzelnen Tautomeren oder gegebenenfalls Enantiomeren und deren Mischungen sowie in Form der freien Basen oder den entsprechenden Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

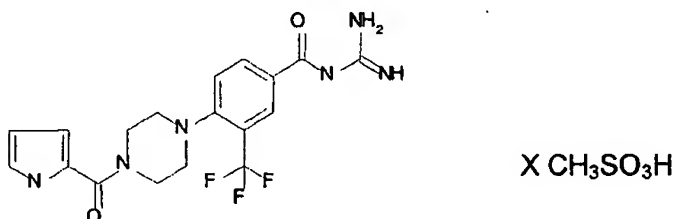
R₁ einen unsubstituierten Phenylring oder einen Phenylring, der mit Fluor oder einer Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxygruppe oder einem Pyrrolylrest substituiert ist, oder



bedeuten kann.

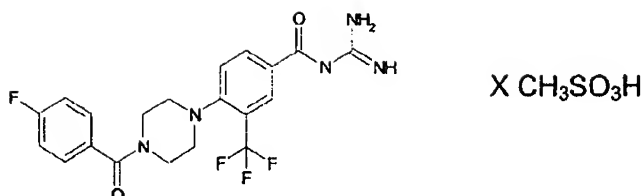
Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen:

4-(4-(2-Pyrrolylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-methansulfonat



und

4-(4-(4-Fluorphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-methansulfonat



C₁-C₄-Alkyl bzw. C₁-C₈-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl; Ethyl, Propyl, *iso*-Propyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigte Alkylgruppe. Bevorzugt ist ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen - auch in Zusammensetzungen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - Cyano sowie Hydroxyl bevorzugt sind - insbesondere wird im Sinne der vorliegenden Erfindung Fluor als Halogen bevorzugt. Der Arylsubstituent - vorzugsweise Phenyl - kann des weiteren mit einem 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest substituiert sein, der ein, zwei, drei, vier

oder fünf Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel – untereinander gleich oder verschieden – enthalten kann.

Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylenkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden, substituiert sein kann. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en) im aliphatischen Teil und 6 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil.

Als bevorzugte Aralkylreste seien - sofern nicht anders angegeben - Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl genannt.

Halogen steht – sofern nicht anders angegeben - für Fluor, Chlor, Brom, Iod und vorzugsweise für Fluor, Chlor oder Brom.

Amino steht - sofern nicht anders angegeben - für eine NH_2 -Funktion, die gegebenenfalls durch eine oder zwei C_1 - C_8 -Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste - gleich oder verschieden - substituiert sein kann.

Demgemäß steht Alkylamino zum Beispiel für Methylamino, Ethylamino, Propylamino, 1-Methylenethylamino, Butylamino, 1-Methylpropylamino, 2-Methylpropylamino oder 1,1-Dimethylethylamino.

Entsprechend steht Dialkylamino beispielsweise für Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino, Di-(1-methylethyl)amino, Di-(1-methylpropyl)amino, Di-2-methylpropylamino, Ethylmethylamino, Methylpropylamino.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclooctadienyl und Cyclononinyl genannt.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, einen Schwefel und/oder bis zu zwei Stickstoffatomen enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind.

Als besondere heterocyclische Systeme seien beispielsweise Acridinyl, Acridonyl, Alkylpyridinyl, Anthrachinonyl, Ascorbyl, Azaazulenyl, Azabenzanthracenyl, Azabenzanthrenyl, Azachrysenyl, Azacyclazinyl, Azaindonyl, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindonyl, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphthyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyl, Benzochinolizinyl, Benzothiepinyl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyl, Bipyridinyl, Butyrolactonyl, Caprolactamyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Catechinyl, Chromenopyronyl, Chromonopyranyl, Cumarinyl, Cumaronyl, Decahydrochinolinyl, Decahydrochinolonyl, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinoliny, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyl, Dihydropyronyl, Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyl, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyl, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanyl, Furanonyl, Furanochinoliny, Furanyl, Furopyranyl, Furopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyl, Hydroindonyl, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyl, Hydrochinolinyl, Hydrothiochromenyl, Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, Indolizinyl, Indolonyl, Isatinyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranly, Isochromanyl, Isoflavonyl, Isoindolinyl, Isoindolobenzazapinyl, Isoindonyl, Isochinolinyl, Isochinuclidinyl, Lactamyl, Lactonyl, Maleimidyl, Monoazabenzonaphthenyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl, Naphthindolizinedionyl, Naphthodihydropyranyl, Naphthofuranyl, Naphthyridinyl, Oxepinyl, Oxindonyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindonyl, Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinolinyl, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl, Piperidonyl, Prolinyl, Parazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandionyl, Pyranopyridinyl, Pyranochinoliny, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl, Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl, Pyridoindonyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochinoliny, Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrrolizinyl, Pyrrolodioazinyl,

Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochinolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinoliny, Chinolizidinyl, Chinoliziny, Chinolonyl, Chinuclidinyl, Rhodaminy, Spirocumarany, Succinimidyl, Sulpholany, Sulpholenyl, Tetrahydrofurany, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydropyranly, Tetrahydropyridiny, Tetrahydrothiapyranly, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranonyl, Tetrahydrothiopyranly, Tetronyl, Thiaphenyl, Thiachromany, Thiadecaliny, Thianaphthenyl, Thiapyranly, Thiapyronyl, Thiazolopyridiny, Thienopyridiny, Thienopyrroly, Thienothiophenyl, Thiepinyl, Thiochromenyl, Thiocumariny, Thiopyranly, Triazaanthracenyl, Triazinoindoly, Triazolopyridiny, Tropanyl, Xanthenyl, Xanthonyl, Xanthidrolly, Adeniny, Alloxany, Alloxazinyl, Anthranily, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl, Azaphenoxazinyl, Azapuriny, Aziny, Azoloazinyl, Azolyl, Barbituric Acid, Benzazinyl, Benzimidazolethionyl, Benzimidazolonyl, Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzocinnoliny, Benzodiazociny, Benzodioxolany, Benzodioxolyl, Benzopyridazinyl, Benzothiazepiny, Benzothiaziny, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolinonyl, Benzoxazolyl, Cinnoliny, Depsidiny, Diazaphenanthrenyl, Diazepiny, Diaziny, Dibenzoxazepiny, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiaziny, Dihydrooxazolyl, Dihydropyridazinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrothiaziny, Dioxany, Dioxenyl, Dioxepiny, Dioxinony, Dioxolany, Dioxolonyl, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyraziny, Dithiolany, Dithioleny, Dithiolyl, Flaviny, Furopyrimidinyl, Glycocyamidiny, Guaniny, Hexahydropyrazinoisoquinoliny, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl, Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazolyl, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazoliny, Imidazothiazolyl, Indazolebenzopyrazolyl, Indoxazenyl, Inosiny, Isoalloxazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolidiny, Isoxazolinonyl, Isoxazoliny, Isoxazolonyl, Isoxazolyl, Lumazinyl, Methylthyminy, Methyluracily, Morpholiny, Naphthimidazolyl, Oroticyl, Oxathianyl, Oxathiolany, Oxazinonyl, Oxazolidinonyl, Oxazolidiny, Oxazolidonyl, Oxazolinonyl, Oxazoliny, Oxazolonyl, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnoliny, Perhydropyrroloazinyl, Perhydropyrrolothiaziny, Perhydrothiazinonyl, Perimidiny, Phenazinyl, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phenoxazonyl, Phthalazinyl, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, Pteridiny, Pteriny, Puriny, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazolidonyl, Pyrazolinonyl, Parazolinyl, Pyrazolobenzodiazepiny, Pyrazolonyl, Pyrazolopyrimidinyl, Pyrazolotriazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridazonyl, Pyridopyraziny, Pyridopyrimidinyl, Pyrimidinethionyl, Pyrimidinyl, Pyrimidionyl, Pyrimidoazepiny, Pyrimidopteridiny, Pyrrolobenzodiazepiny, Pyrrolodiaziny, Pyrrolopyrimidinyl, Chinazolidiny, Chinazolinonyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultiny, Sultonyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyraziny, Tetrahydropyridazinyl, Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepiny, Thiaziny, Thiazolidinonyl,

Thiazolidinyl, Thiazolinonyl, Thiazolinyl, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl, Thienopyrimidinyl, Thiazolidinonyl, Thyminyl, Triazolopyrimidinyl, Uracilyl, Xanthinyl, Xylitolyl, Azabenzonaphththenyl, Benzofuroxanyl, Benzothiadiazinyl, Benzotriazepinonyl, Benzotriazolyl, Benzoxadiazinyl, Dioxadiazinyl, Dithiadazolyl, Dithiazolyl, Furazanyl, Furoxanyl, Hydrotriazolyl, Hydroxytrizinyl, Oxadiazinyl, Oxadiazolyl, Oxathiazinonyl, Oxatriazolyl, Pentazinyl, Pentazolyl, Pentazinyl, Polyoxadiazolyl, Sydonyl, Tetraoxanyl, Tetrazepinyl, Tetrazinyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Thiadiazolinyl, Thiadiazolyl, Thiadioxazinyl, Thiatriazinyl, Thiatriazolyl, Thiatriazolyl, Triazepinyl, Triazinoindolyl, Triazinyl, Triazolinedionyl, Triazolinyl, Triazolyl, Trioxanyl, Triphenodioxazinyl, Triphenodithiazinyl, Trithiadiazepinyl, Trithianyl, oder Trioxolanyl genannt.

Verbindungen dieses Typs sind aus der Deutschen Offenlegungsschrift 196 01 303.8 bereits bekannt.

Derartige Verbindungen sind infolge ihrer Wirkung als Inhibitoren des zellulären Na^+/H^+ -Austausches als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendbar oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Wirkstoffe Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken gegen Arrhythmien, die beispielsweise bei Hypoxien auftreten. Sie sind ferner anwendbar bei Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen (Beispiele: cardiale, cerbrale, gastrointestinale – wie mesenteriale Thrombose/Embolie –, pulmonale, renale Ischämie, Ischämie der Leber, Ischämie der Skelettmuskulatur). Entsprechende Krankheiten sind beispielsweise coronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Angina pectoris, stabile Angina Pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, subventrikuläre Arrhythmien, Herzinsuffizienz – ferner zur Unterstützung von Bypass-Operationen, zur Unterstützung von Operationen am offenen Herzen, zur Unterstützung von Operationen, die eine Unterbrechung der Blutversorgung des Herzens erforderlich machen und zur Unterstützung von Herztransplantationen – Embolie im Lungenkreislauf, akutes oder chronisches Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Hirninfarkt, Reperfusionsschäden bei der Wiederdurchblutung von Hirnarealen nach Auflösung von Gefäßverschlüssen und akute und chronische Durchblutungsstörungen des Hirns. Hier sind die genannten Verbindungen auch in Kombination mit thrombolytischen Mitteln wie t-PA, Streptokinase und Urokinase nützlich.

Bei der Reperfusion des ischämischen Herzens (z. B. nach einem Angina-pectoris-Anfall oder einem Herzinfarkt) können irreversible Schädigungen an Cardiomyocyten

in der betroffenen Region auftreten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken u. a. in einem solchen Fall cardioprotektiv.

In das Anwendungsgebiet Ischämie ist auch die Verhinderung von Schäden an Transplantaten einzubeziehen (z. B. als Schutz des Transplantates – wie beispielsweise Leber, Niere, Herz oder Lunge - vor, während und nach der Implantation sowie bei der Lagerung der Transplantate), die im Zusammenhang mit Transplantationen auftreten können. Die Verbindungen sind außerdem protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe am Herzen und an peripheren Gefäßen.

Bei der essentiellen Hypertonie und diabetischen Nephropathie ist der zelluläre Natrium-Protonen-Austausch erhöht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher als Inhibitoren dieses Austausches zur vorbeugenden Behandlung dieser Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine stark inhibierende Wirkung auf die Proliferation von Zellen aus. Deshalb sind die Verbindungen als Arzneimitteln bei Krankheiten interessant, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Rolle spielt und können als Mittel gegen Krebserkrankungen, gutartige Tumoren, oder beispielsweise Prostatahypertrophie, Atherosklerose, Organhypertrophien und -hyperplasien, fibrotische Erkrankungen und diabetische Spätkomplikationen verwendet werden.

Des weiteren ist von Verbindungen dieses Typs bekannt, daß sie einen günstigen Einfluß auf die Blutspiegel der Serumlipoproteine nehmen können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gegenüber denjenigen aus dem Stand der Technik bereits bekannten Benzoylguanidin-Derivaten, den Vorzug haben daß sie neben einer unerwartet höheren Wirksamkeit den Vorteil einer oralen Verfügbarkeit in sich bergen.

Die Wirkstoffe gemäß der allgemeinen Formel I können als wässrige Injektionslösung (z.B. für intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation), als Tablette, als Suppositorium, als Salbe, als Pflaster für transdermale Applikation,

als Aerosol für inhalative Anwendung über die Lunge oder als Nasenspray eingesetzt werden.

Der Wirkstoffgehalt einer Tablette oder eines Suppositoriums liegt zwischen 5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 10 und 50 mg. Bei Inhalation liegt die Einzeldosis zwischen 0,05 und 20 mg, vorzugsweise zwischen 0,2 und 5 mg. Bei einer parenteralen Injektion liegt die Einzeldosis zwischen 0,1 und 50 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 und 20 mg. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Im folgenden sind einige Beispiele für pharmazeutische Präparate mit dem Wirkstoff angegeben:

Tabletten:

Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	20,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Maisstärke	62,0 mg
Laktose	83,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	1,6 mg

Lösung zur Injektion

	0,3 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Natriumchlorid	0,9 g
Aqua injectibilia	ad 100ml

Die Lösung kann unter Verwendung von Standardverfahren sterilisiert werden.

Wäßrige Lösung zur nasalen oder inhalativen
Applikation

	0,3 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Natriumchlorid	0,9 g
Benzalkoniumchlorid	0,01 mg
Aqua purificata	ad 100 ml

Die oben ausgeführte Lösung ist geeignet für die nasale Applikation in einem Spray, oder in Kombination mit einem Gerät, das ein Aerosol mit einer Partikelgröße vorzugsweise zwischen 2 und 6 μm produziert, zur Anwendung über die Lunge.

Kapseln für die Inhalation

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 werden in mikronisierter Form (Partikelgröße im wesentlichen zwischen 2 und 6 μm), gegebenenfalls unter Zusatz von mikronisierten Trägersubstanzen, etwa Laktose, in Hartgelatine kapseln gefüllt. Zur Inhalation dienen übliche Geräte für die Pulverinhalation. In jede Kapsel werden z.B. zwischen 0,2 und 20 mg des Wirkstoffs der allgemeinen Formel I und 0 bis 40 mg Laktose eingefüllt.

Inhalationsaerosol

	1 Teil
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Sojalecithin	0,2 Teile
Treibgas Mischung	ad 100 Teile

Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter gefüllt mit Dosierventil abgefüllt, der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,5 mg abgegeben wird. Für die anderen Dosierungen des angegebenen Bereichs verwendet man zweckmäßig Zubereitungen mit höherem oder niedrigerem Wirkstoffanteil.

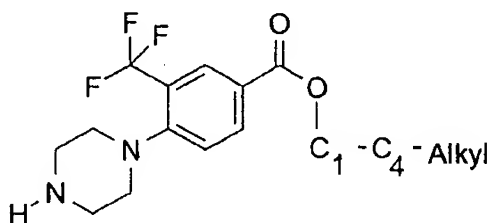
Salbe (Zusammensetzung g/100 g Salbe)

	2 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Rauchende Salzsäure	0,011 g
Natriumpyrosulfit	0,05 g
Gemisch aus gleichen Teilen Cetylalkohol und Stearylalkohol	20 g
Weißer Vaseline	5 g
Künstliches Bergamotteöl	0,075 g
Destilliertes Wasser	ad 100

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Die Herstellverfahren für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind aus dem Stand der Technik allgemein bekannt; so können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise auf folgendem Wege gewonnen werden:

Durch Umsetzung 4-(1-Piperazinyl)-3-trifluomethylbenzoesäureestern der allgemeinen Formel II

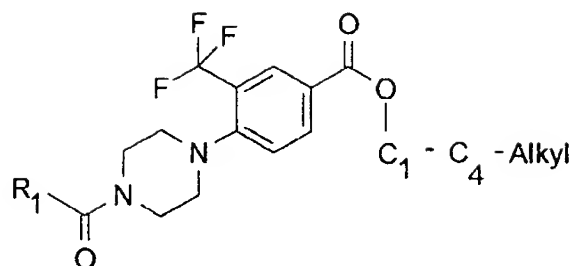


(II)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



in der Q eine durch den Piperazin-Stickstoff substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, ggf. in Anwesenheit von Hilfsstoffen, vorzugsweise Carbonyldiimidazol, erhält man das resultierende Benzoesäurederivat der allgemeinen Formel IV



(IV)

das man in einem geeigneten - vorzugsweise wasserfreien - Lösungsmittel - bevorzugt Dimethylformamid - suspendiert und mit der Mischung einer Lösung oder Suspension einer Base - vorzugsweise Natriumhydrid in einem geeigneten, wasserfreiem Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid - mit einem Guanidinsalz - vorzugsweise Guanidinhydrochlorid - versetzt und das Reaktionsprodukt isoliert.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert:

Beispiele:**4-Fluor-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester**

35.4 g (170 mmol) 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-benzoesäure in 250 ml Methanol werden unter Eiskühlung bei 5°C innerhalb von 25 Minuten mit 68 ml SOCl₂ versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch über einen Zeitraum von 3 h am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und i.Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 200 ml Diethylether aufgenommen und mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und wieder mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft.

Ausbeute: 29.0 g (77%)

4-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

7 g (31.5 mmol) 4-Fluor-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester werden in 60 ml trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit 5.55 g (31.5 mmol) N-Benzylpiperazin und 4.35 g (31.5 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Mischung wird 12 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 200 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester (Essigester) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit einem Essigester/n-Heptan-Gemisch an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 3.93 g (33%)

4-(1-Piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

20.2 g (53.3 mmol) 4-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 2 g Palladium auf Kohle versetzt und über einen Zeitraum von 1.4 h bei 70°C und unter einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Die Lösung wird über Cellit abgesaugt und i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 14.85 g (97%)

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung von 4-(1-Piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester mit Benzoensäuren:

5 mmol der entsprechenden Carbonsäure werden in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und unter Schutzgas bei 0°C mit 810 mg (5 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt und 2 h bei Raumtemperatur (ca. 25 °C) gerührt. Anschließend gibt man 1.44 g (5 mmol) 4-(1-Piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester zu und rührt über einen Zeitraum von ca. 12 h weiter. Die Lösung wird i.Vak. bis zur Trockene eingedampft und mit Essigester aufgenommen. Nach dem Waschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser werden die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Nach Kristallisation in einem geeigneten Lösungsmittel oder Chromatographie an Kieselgel mit einem geeigneten Laufmittel erhält man folgende Verbindungen.

1. 4-(4-(3-Methoxyphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 81%

2. 4-(4-(2-Pyrrolylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Kristallisation aus Methanol

Ausbeute: 75%

Smp.: 149°C

3. 4-(4-(4-Fluorphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 77%

4. 4-(4-(2-Methoxyphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 79%

5. 4-(4-(3-Trifluormethylphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 83%

6. 4-(4-Phenylcarbonyl-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 87%

7. 4-(4-(2-Furylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 75%

8. 4-(4-(3-Methylphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 79%

9. 4-(4-(4-(1-Pyrryl)phenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

Ausbeute: 87%

10. 4-(4-(2-Pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester/n-Heptan (2:1)

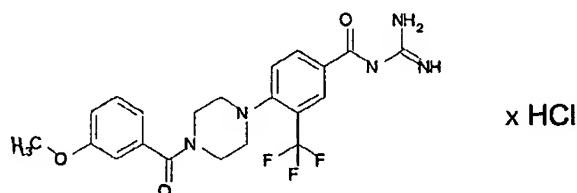
Ausbeute: 73%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Acylguanidine aus den entsprechenden Carbonsäuremethylestern:

5.09 g (127.2 mmol) 60 %iges NaH in Weißöl wird zweimal mit Ether gewaschen und abdekantiert. 200 ml absolutes DMF werden zugegeben und unter Rühren und Schutzgas werden 12.15 g (127.2 mmol) Guanidinhydrochlorid in kleinen Portionen zugegeben. Nach einstündigem Rühren werden 21.2 mmol des entsprechenden Methylesters zugegeben und die Lösung noch über einen Zeitraum von 2 h bei einer

Temperatur von ca. 120 °C gerührt. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und dampft das Filtrat i.Vak. ein. Nach der Chromatographie an Kieselgel mit einem geeigneten Laufmittel und Überführung mit etherischer Salzsäure oder anderen pharmakologisch verträglichen Säuren in die entsprechenden Salze erhält man die nachfolgenden Verbindungen (in den nachfolgenden Strukturformeln sind die Wasserstoffatome aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen worden, sofern sie an ein Kohlenstoff oder Stickstoffatom gebunden sind und sofern sie für das Verständnis der Erfindung nicht erforderlich sind):

1. Beispiel 4-(4-(3-Methoxyphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoylguanidin-hydrochlorid



aus 4-(4-(3-Methoxyphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoesäuremethylester

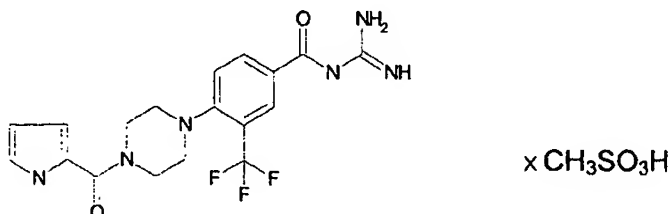
Säulenchromatographie: Essigester/Methanol (5:1)

Ausbeute: 71%

Smp.: >200°C

MS: (M+H)⁺ = 450 (freie Base)

2. Beispiel 4-(4-(2-Pyrrolylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoylguanidin-methansulfonat



aus 4-(4-(2-Pyrrolylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

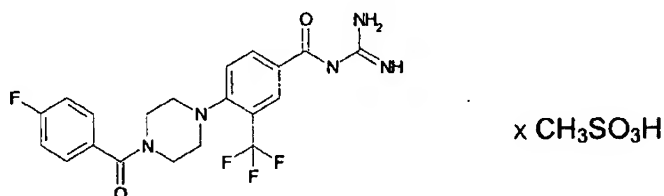
Säulenchromatographie: Essigester/Methanol (5:1)

Ausbeute: 66%

Smp.: 246°C

MS: $(M+H)^+ = 409$ (freie Base)

3. Beispiel 4-(4-(4-Fluorphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-methansulfonat



aus 4-(4-(4-Fluorphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

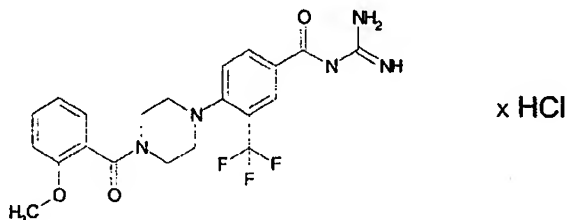
Säulenchromatographie: Essigester:Methanol (5:1)

Ausbeute: 40%

Smp.: 140°C

MS: $(M+H)^+ = 438$ (freie Base)

4. Beispiel 4-(4-(2-Methoxyphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-hydrochlorid



aus 4-(4-(2-Methoxyphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoesäuremethylester

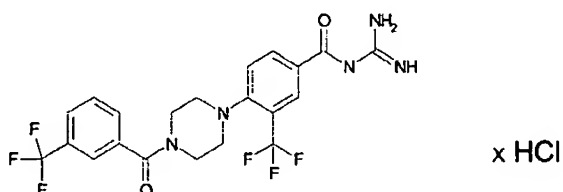
Säulenchromatographie: Essigester:Methanol (5:1)

Ausbeute: 71%

Smp.: 219°C (Zersetzung)

MS: $(M+H)^+ = 450$ (freie Base)

5. Beispiel 4-(4-(3-Trifluormethylphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoylguanidin-hydrochlorid



aus 4-(4-(3-Trifluormethylphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoesäuremethylester

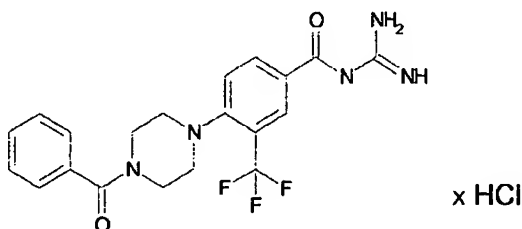
Säulenchromatographie: Essigester:Methanol (5:1)

Ausbeute: 25%

Smp.: 140°C (Zersetzung)

MS: $(M+H)^+ = 488$ (freie Base)

6. Beispiel 4-(4-Phenylcarbonyl-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoylguanidin-hydrochlorid



aus 4-(4-Phenylcarbonyl-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

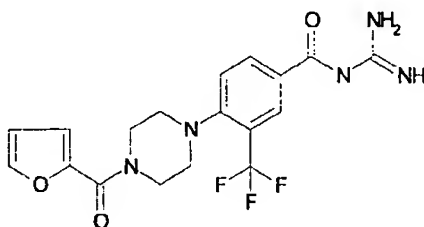
Säulenchromatographie: Essigester:Methanol (5:1)

Ausbeute:64%

Smp.: 214°C

MS: $(M+H)^+ = 420$ (freie Base)

7. Beispiel 4-(4-(2-Furylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl- benzoylguanidin-methansulfonat



x CH₃SO₃H

aus 4-(4-(2-Furylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

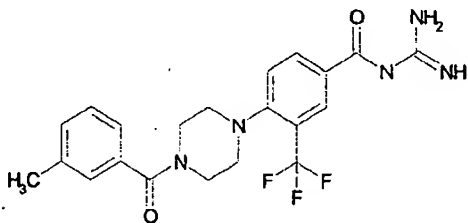
Kristallisation aus Ether

Ausbeute:19%

Smp.: 190°C (Zersetzung)

MS: $(M+H)^+ = 410$ (freie Base)

8. Beispiel 4-(4-(3-Methylphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl- benzoylguanidin-methansulfonat



x CH₃SO₃H

aus 4-(4-(3-Methylphenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

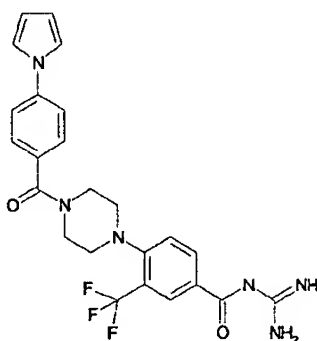
Kristallisation aus Methanol/Essigester

Ausbeute: 76%

Smp.: 199°C

MS: $(M+H)^+ = 434$ (freie Base)

9. Beispiel 4-(4-(4-(1-Pyrrolyl)phenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoylguanidin-dimethansulfonat



x 2 CH₃SO₃H

aus 4-(4-(4-(1-Pyrrolyl)phenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethylbenzoesäuremethylester

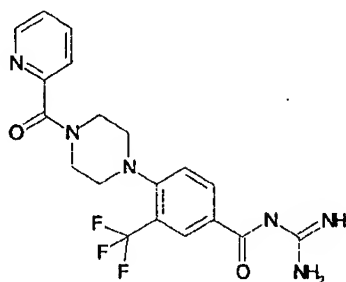
Kristallisation aus Methanol

Ausbeute: 48%

Smp.: 150°C (Zersetzung)

MS: $(M+H)^+ = 485$ (freie Base)

**10. Beispiel 4-(4-(2-Pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl- benzoylguanidin-
dimethansulfonat**



x 2 CH₃SO₃H

aus 4-(4-(2-Pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

Säulenchromatographie: Essigester:Methanol (5:1)

Ausbeute:34%

Smp.: 115°C (Zersetzung)

MS: (M+H)⁺ = 421 (freie Base)

Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na⁺/H⁺-Austauschers in humanen Darmkrebszellen (HT-29):

HT-29-Zellen werden bei 37°C, 5% CO₂ in Wachstumsmedium inkubiert. Nach 3-5 Tagen wurde das Wachstumsmedium entfernt, die Zellen gewaschen und mit 7.5 µM BCECF-AM (pH-sensitiver Fluoreszenzfarbstoff) bei 37°C ohne CO₂ beladen. Nach 30 min werden die Zellen gewaschen und mit folgendem Medium angesäuert: 70 mM Cholinchlorid, 20 mM NH₄Cl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM Glucose und 15 mM HEPES, pH 7.5.

Nach 6 min Inkubation bei 37°C ohne CO₂ werden die Zellen gewaschen und für 5 min mit Waschmedium inkubiert: 120 mM Cholinchlorid, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM Glucose und 15 mM MOPS, pH 7.0.

Das Waschmedium wird entfernt und Kontrollmedium mit oder ohne Testverbindung wird zugegeben: 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM Glucose, 15 mM MOPS, pH 7.0.

Die Zellen werden 4 min bei 37°C ohne CO₂ inkubiert und fluorimetrisch (CytoFluor 2350) vermessen. Die Fluoreszenz des Farbstoffes BCECF wird bei den Anregungswellenlängen 485 nm (pH-sensitiv) und 440 nm (nicht pH-sensitiv) und bei der Emissionswellenlänge 530 nm gemessen. Der cytoplasmatische pH wird aus dem Verhältnis der Fluoreszenzen bei 485 und 440 nm berechnet. Das Fluoreszenzverhältnis wird durch Messung des Fluoreszenzsignals nach Äquilibration von externem und internem pH mit Nigericin kalibriert.

Beispiel	IC ₅₀ / 10 ⁻⁶ mol l ⁻¹
1	0.076
3	0.038
4	0.084
5	0.023
7	0.084
8	0.061
10	0.079

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen darüberhinaus überraschenderweise eine sehr gute Bioverfügbarkeit und lang Halbwertszeiten nach oraler Gabe auf – Eigenschaften, die sie für eine orale Applikation hervorragend geeignet machen.

Pharmakokinetische Daten:

Für die Untersuchungen wurden männliche, ca. 200 g schwere Ratten (nicht nüchtern), verwendet. Zur intravenösen und oralen Applikation werden die Substanzen in einer angesäuerten wässrigen Lösung (pH 3) gelöst. Einzelne Bolus Injektionen (0.5 mg/kg i.v., 2.5 mg/kg p.o.) werden in die Schwanzvene injiziert (0.2 ml/200g) oder über eine Kanüle in den Magen gegeben (1 ml/200 g). Die Applikationslösungen werden analysiert, um die applizierte Dosis zu bestätigen. 0.5 ml Aliquots Blut werden vom retro-orbitalen Venenplexus unter kurzer Halothan-Betäubung mit heparinisierten Glass-Kapillaren nach folgendem Schema entnommen:

- nach i.v. Applikation: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8h;
- nach oraler Applikation: 15 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 32 h.

Die Proben werden zentrifugiert und das Plasma bis zur Analyse bei – 20°C gelagert. Die Proben-Vorbereitung erfolgt durch flüssig-flüssig Extraktion mit einem internen Standard. Die Plasmaextrakte werden mit Reversed Phase HPLC, gekoppelt mit einem Elektrospray-Tandem-Massenspektrometer analysiert.

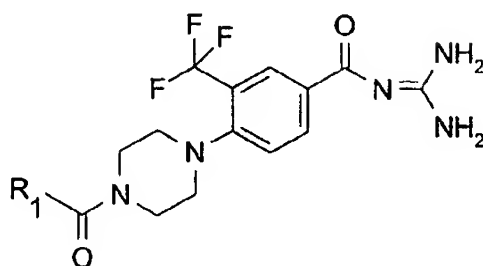
Die pharmakokinetischen Daten werden aus den entsprechenden Plasma-Konzentrationen durch Kompartiment-freie Analyse mit dem TopFit Programm bestimmt (Heinzel, G., Woloszczak, R., Thomann, P. TopFit 2.0 - Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis, system for the PC, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1993).

Beispiel	F	t _{1/2} (i.v.)	t _{1/2} (p.o.)
2	63	1.3	5.0
3	71	3.1	5.4
5	58	5.4	7.5

Auf die Offenbarung der deutschen Patentanmeldung Nr.198 43 489, deren Priorität die vorliegende Patentanmeldung in Anspruch nimmt, wir hiermit vollinhaltlich Bezug genommen.

Patentansprüche

1. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel I,



(I)

in der

R_1 C₁-C₈-Alkyl,

Heteroaryl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe, einer Cycloalkylgruppe, einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppe, einer NH₂-Gruppe oder einer primären oder sekundären Aminogruppe, einer Trifluormethylgruppe einer Cyano- oder Nitrogruppe oder Halogen,

Aryl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe, einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppe, einer NH₂-Gruppe oder einer primären oder sekundären Aminogruppe einer Trifluormethylgruppe einer Cyano- oder Nitrogruppe oder Halogen oder mit einem 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest, der ein, zwei, drei, vier oder fünf Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel – untereinander gleich oder verschieden – enthalten kann,

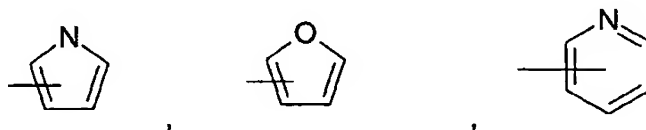
Alkylaryl unsubstituiert oder ein- oder Mehrfach substituiert in der Aryl- und/oder Alkyl-Partialstruktur mit einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe, einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppe, einer NH₂-Gruppe oder einer primären oder

sekundären Aminogruppe einer Trifluormethylgruppe einer Cyano- oder Nitrogruppe oder Halogen,

bedeuten kann gegebenenfalls in Form der einzelnen Tautomeren oder gegebenenfalls Enantiomeren und deren Mischungen sowie in Form der freien Basen oder den entsprechenden Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

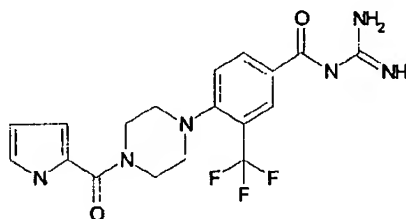
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 einen unsubstituierten Phenylring oder einen Phenylring, der mit Fluor oder einer Methyl-, Trifluormethyl-, einer Methoxygruppe oder mit einem Pyrrolylrest substituiert sein kann, oder



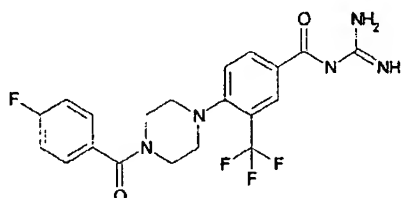
bedeuten kann.

3. 4-(4-(2-Pyrrolylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-methansulfonat



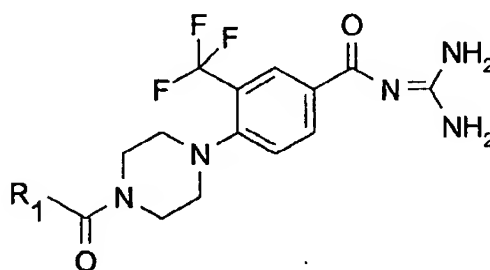
$\times \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

4. 4-(4-(4-Fluorophenylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-methansulfonat



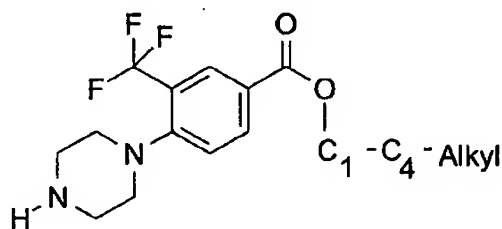
$\times \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



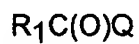
(I)

dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(1-Piperazinyl)-3-trifluomethylbenzoesäureester der allgemeinen Formel II



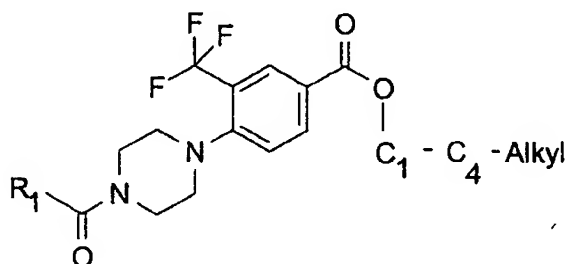
(II)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



(III)

in der Q eine durch den Piperazin-Stickstoff substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, ggf. in Anwesenheit von Hilfsstoffen, vorzugsweise Carbonyldiimidazol, umgesetzt und das resultierende Benzoessäurederivat der allgemeinen Formel IV



(IV)

in einem geeigneten - vorzugsweise wasserfreien - Lösungsmittel - bevorzugt Dimethylformamid - suspendiert und mit der Mischung einer Lösung oder Suspension einer Base - vorzugsweise Natriumhydrid in einem geeigneten, wasserfreiem Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid - mit einem Guanidinsalz - vorzugsweise Guanidinhydrochlorid - versetzt und das Reaktionsprodukt isoliert und gegebenenfalls mit einer pharmakologisch unbedenklichen Säure das gewünschte Säureadditionssalz bildet.

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und deren Säureadditionssalze neben üblichen Hilfs- und Trägersstoffen.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Arzneimittel.
8. Verwendung von Verbindungen nach Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 7 als Arzneimittel mit einer inhibitorischen Wirkung bezüglich des Na^+/H^+ -Austauschs.
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Säureadditionssalze zur Herstellung eines Medikaments zur therapeutischen Behandlung von Ischaemien.